

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.36-002-02:615.9]-06:616.36-002-022]-085

Авдеева М.Г.<sup>1</sup>, Кулбужева М.И.<sup>1</sup>, Колодько Е.И.<sup>2</sup>, Черникова Н.В.<sup>2</sup>, Запашняя О.В.<sup>2</sup>

## ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ HCV-ЭТИОЛОГИИ. КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР УСПЕШНОЙ ТЕРАПИИ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350063, г. Краснодар, Россия, ул. Седина, д. 4;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» Минздрава Краснодарского края, 350015, г. Краснодар, Россия, ул. Седина, д. 204

*Рассмотрены эпидемиологические и клинико-лабораторные особенности течения токсического, лекарственно-индуцированного и вирусного поражения печени. Приводится клиническое наблюдение тяжёлого токсического поражения печени у больного, страдающего хроническим вирусным гепатитом С. Авторы делятся опытом проведённой успешной терапии.*

Ключевые слова: токсический гепатит; хронический гепатит С.

**Для цитирования:** Авдеева М.Г., Кулбужева М.И., Колодько Е.И., Черникова Н.В., Запашняя О.В. Проблемы лечения токсического гепатита на фоне хронического вирусного поражения печени HCV-этиологии. Клинический пример успешной терапии. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2018; 23(1): 50-56. DOI: 10.17816/EID42644.

Avdeeva M.G.<sup>1</sup>, Kulbuzheva M.I.<sup>1</sup>, Kolod'ko Ye.I.<sup>2</sup>, Chernikova N.V.<sup>2</sup>, Zapashnyaya O.V.<sup>2</sup>

PROBLEMS OF TREATMENT OF TOXIC HEPATITIS ON THE BACKGROUND OF CHRONIC VIRAL LESION OF HCV-ETIOLOGY. CLINICAL EXAMPLE OF SUCCESSFUL THERAPY

<sup>1</sup>State budget institution of higher education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Health Care of Russian Federation, 4 Sedina str., 350063, Krasnodar, Russia;

<sup>2</sup>State budgetary establishment of health care «Specialized Clinical Hospital of Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory», 204 Sedina str., 350015, Krasnodar, Russia

*Epidemiological and clinical-laboratory features of the course of drug-induced and viral liver damage are considered. Clinical observation of severe toxic liver damage in a patient suffering from chronic viral hepatitis "C" is given. The authors share the experience of successful therapy.*

Key words: toxic hepatitis; chronic hepatitis C.

**For citation:** Avdeeva M.G., Kulbuzheva M.I., Kolod'ko Ye.I., Chernikova N.V., Zapashnyaya O.V. Problems of treatment of toxic hepatitis on the background of chronic viral lesion of HCV-etiology. Clinical example of successful therapy. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal)*. 2018; 23(1): 50-56. (In Russian) DOI: 10.17816/EID42644.

**For correspondence:** Marina G Avdeeva, Doctor of Medical Sciences, professor, head of chair of infectious disease and phthisiopulmonology 350063, Krasnodar, Sedina str., 4., E-mail: avdeevam@mail.ru

**Information about authors:**

Avdeeva M.G., <http://orcid.org/0000-0002-4979-8768>

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study had no sponsorship.

Received 10.02.2018

Accepted 10.04.2018

Высокий уровень заболеваемости и существенные экономические затраты на диагностический поиск и лечебный процесс делают токсические гепатиты одной из наиболее серьёзных медико-социальных проблем в мире. Как в России, так и за рубежом, несмотря на предпринимаемые усилия со стороны органов здравоохранения и государственные программы, наблюдается рост рас-

пространённости токсических гепатитов [1–3]. Поступающие в организм извне различные химические вещества, обладающие гепатотоксичностью, вызывают экзогенно-токсическое острое или хроническое поражение печени [4–6]. Одной из распространённых причин токсических гепатитов является лекарственно-индуцированное поражение печени, частота которого колеблется, по данным разных авторов, в пределах 5,4–85,7% [1, 2, 4, 7]. Распространённость лекарственных гепатитов неодинакова в разных странах. В Западной Европе на острый лекарственный гепатит приходится 15–20% молниеносных гепатитов, в Японии – 10%, в России – 3–5% [1, 3]. Лекарственные по-

**Для корреспонденции:** Авдеева Марина Геннадьевна, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, E-mail: avdeevam@mail.ru

ражения печени имеют широкий спектр клинических проявлений, которые могут варьировать от бессимптомного незначительного изменения биохимических тестов крови до тяжёлого гепатита с желтухой вплоть до фульминантной печёночной недостаточности [8, 9]. По данным исследований американских авторов, 2–5% от числа всех случаев желтухи и 50% – всех случаев острой печёночной недостаточности обусловлены действием лекарств. Поражение печени с большей вероятностью следует ожидать у пациентов, принимающих фармакологические препараты в больших дозах и длительное время [1, 8, 10]. Уровень общей смертности при медикаментозном поражении печени составляет 5–12% [4, 5, 11].

Отдельную проблему представляют сочетанные поражения печени токсическими и вирусными агентами. Известно, что 30–40% пациентов с острым лекарственным гепатитом страдают одновременно вирусными и/или алкогольными заболеваниями печени [4, 6–9]. По нашим наблюдениям, частота регистрации токсического гепатита среди больных с хроническим вирусным гепатитом HCV-этиологии (гепатит С) составляет 14%. При хронической вирусной микст-инфекции с различным сочетанием этиологических агентов (HCV, HBV, HBV + HDV) частота токсического гепатита сопоставима и составляет чуть более 15% [12, 13].

До настоящего времени отсутствуют чёткие критерии клинико-лабораторной и морфологической диагностики лекарственно-индуцированного поражения печени, недостаточно выяснены вопросы патогенеза, отсутствуют единая классификация и подходы к лечению. В случае сочетания токсического поражения с хроническим вирусным воспалительным процессом в печени перед врачом стоят вопросы определения основной причины ухудшения состояния пациента. Задача клинициста – своевременно отменить «причинный» препарат и по показаниям назначить специфическую и/или симптоматическую терапию [1, 5].

В данной работе приводим наше наблюдение за течением тяжёлого токсического поражения печени, потребовавшим длительного стационарного лечения, у больного, страдающего хроническим вирусным гепатитом С.

### Клинический пример

*Пациент 3.*, 35 лет, поступил в ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница Министерства здравоохранения Краснодарского края» переводом из инфекционного отделения городской больницы одного из городов края 15 декабря 2016 г. При поступлении предъявлял жалобы на общую слабость, утомляемость, снижение работоспособности, аппетита, потерю веса, пери-

одическую тошноту, умеренные боли, дискомфорт в эпигастральной области и правом подреберье, выраженный кожный зуд, желтуху кожи, склер, потемнение мочи.

Из анамнеза выяснено, что за неделю до заболевания имело место употребление алкоголя в больших количествах. Больной – профессиональный спортсмен, занимается пауэрлифтингом. В течение последних нескольких лет имел интенсивные физические нагрузки, на фоне которых за 2 мес до заболевания начал приём тестостерона и туринабола. Заболел в начале октября 2016 г. После тренировки появилась сильная тянущая боль в эпигастральной области. На следующий день потемнела моча. В течение 7 сут самостоятельно принимал аллохол и панкреатин. На фоне лечения боль в животе купировалась. Через 2 нед от начала болезни появился кожный зуд. Самостоятельно принимал супрастин в течение 3-х сут. На 3-и сут приёма антигистаминных препаратов заметил желтушность склер, изменение цвета мочи, осветление стула. Ещё через 3 сут на фоне вышеописанного состояния больной принял участие в спортивных соревнованиях по пауэрлифтингу. Во время соревнования почувствовал выраженную слабость, разбитость, плохое самочувствие, тяжесть, дискомфорт в животе, подташнивание. Температура тела не повышалась. На следующий день обратился в поликлинику по месту жительства, где была рекомендована госпитализация в дневной стационар, назначены инфузии ремаксолола и эссенциале. При биохимическом обследовании выявлено повышение уровня билирубина – 109/76,6 мкмоль/л, АЛТ 840 МЕ/л, АСТ 336 МЕ/л, ГГТП (гамма-глутамилтранспептидаза) 246 МЕ/л, креатинина 124 мкмоль/л. Впервые обнаружены маркеры гепатита С. Больной переведён на лечение в круглосуточный стационар по месту жительства. Продолжена инфузионная терапия, к лечению добавлен адеметионин. Однако состояние больного продолжало ухудшаться. Сохранялись симптомы интоксикации: общая слабость, утомляемость, снижение работоспособности, аппетита, периодическая тошнота, дискомфорт, тяжесть в эпигастральной области и в правом подреберье. Нарастал холестатический синдром: выраженный кожный зуд, желтуха кожи и склер, холурия, ахолия, лабораторные признаки холестаза (билирубин общий/прямой 218/62,8 мкмоль/л, ЩФ 203 МЕ/л, ГГТП 201 МЕ/л). Сохранялся цитолиз: АЛТ 890 МЕ/л, АСТ 370 МЕ/л. По результатам компьютерной томографии данных в пользу механической желтухи не получено. Установлен диагноз: хронический вирусный гепатит С, впервые выявленный, выраженной активности; токсический гепатит; гепатоспленомегалия; холестатический синдром; фиброз печени (?). Для дальнейшего лечения 15.12.2016 г.

больной переведён в ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» (СКИБ), г. Краснодар.

В отделении ГБУЗ «СКИБ» проведено обследование и осмотр. Состояние больного при поступлении тяжёлое за счёт выраженности интоксикационного, холестатического, цитолитического синдромов. Кожные покровы и склеры иктеричные, определяются расчёсы на коже конечностей, передней брюшной стенке. Беспокоит общая слабость, утомляемость, периодически горечь во рту, снижение аппетита, дискомфорт в правом подреберье после приёма пищи, бессонница из-за выраженного кожного зуда. Сердечные тоны приглушены, ритмичные, ЧСС 68 уд/мин, АД 110/70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, чувствительный в правом подреберье и эпигастральной области. Печень размерами 11 × 10 × 9 см, выступает на 1,0 см из-под края рёберной дуги, плотно-эластичной консистенции. Селезёнка не увеличена.

*Результаты первичного обследования.* Биохимический анализ крови: явления выраженного холестаза (билирубин общий 316,0 мкмоль/л, прямой 192,5 мкмоль/л, не прямой 123,5 мкмоль/л, ЩФ 248МЕ/л), незначительный цитолиз: АЛТ 93 МЕ/л, АСТ 54 МЕ/л, ГГТП 38 МЕ/л. Общий анализ крови: без значимой патологии. Общий анализ мочи (ОАМ): протеинурия. Исследование на выявление маркеров аутоиммунных гепатитов и онкомаркеров дало отрицательные результаты.

Результаты анализа на маркеры вирусных гепатитов: HBsAg отрицательный; At HB core сумм. отрицательный; At HAV IgM отрицательный, IgG положительный; At HCV сум. положительный, At HCV core IgM отрицательный, core IgG положительный, авидность core Ig G – 100%, высокоавидные; антитела к NS 3, 4, 5 положительный; РНК HCV обнаружена, генотип 1; ПЦР: ДНК CMV (цитомегаловирус), ВЭБ (вирус Эпштейна–Барр) в крови не обнаружены.

При ультразвуковом исследовании органов ЖКТ выявлена умеренная гепатомегалия. Данных в пользу механической желтухи не обнаружено. Описаны УЗ-признаки нарушения реологии жёлчи в жёлчном пузыре.

По данным фиброгастродуоденоскопии выявлены: хронический неатрофический гастрит (поверхностный); эритематозная гастропатия; недостаточность привратника; эритематозная дуоденопатия.

Проведены консультации хирурга (16.12.2016 г. и 30.12.2016 г.), исключившие острую хирургическую патологию и установившие сопутствующие заболевания: хронический панкреатит, хронический гастрит в стадии обострения, острую анаоректальную трещину, хронический комбинированный геморрой (ремиссия), копростаз.

Сформулирован клинический диагноз: острый токсический (лекарственный) гепатит тяжёлой степени тяжести. Осложнение: реактивный холецистит тяжёлой степени. Сопутствующая патология: хронический вирусный гепатит С (результаты тестов: anti-HCV +, core IgG +, авидность core IgG 100%, антитела к NS3, NS4, NS5 +), репликативная фаза (РНК HCV обнаружена, генотип 1). Хронический панкреатит, фаза обострения. Хронический гастрит, обострение. Острая анаоректальная трещина. Хронический комбинированный геморрой, ремиссия. Копростаз.

Назначена метаболическая, детоксикационная терапия в общем объёме 2500 мл/сут, включающая гепатопротекторные и антиагрегантные препараты; внутрь больной получал препараты с содержанием ферментов поджелудочной железы, блокаторы протонной помпы, пребиотики. С целью деконтаминации кишечной флоры назначены антибактериальные препараты в средних терапевтических дозах. На фоне проводимой терапии в течение 2 нед позитивной динамики не наблюдалось: иктеричность кожи и склер постепенно становилась более интенсивной, сохранялись явления интоксикационного, диспептического синдромов, появились признаки лекарственной токсикодермии. С 30.12.2016 г. отмечено ухудшение состояния за счёт нарастания интенсивности холестаза, уровень билирубина (общий/прямой) достиг 739/498 мкмоль/л (рис. 1). Объективно: сознание ясное, больной адекватный, ориентирован в месте и времени, вялый, несколько заторможен, сонлив. Отмечено увеличение размеров печени и селезёнки: размеры печени 13/+4,0 × 11 × 10 см, край плотно-эластичной консистенции; селезёнка выступает на 2 см из-под края рёберной дуги, плотно-эластичной консистенции. Протромбиновый индекс – 57,4%, АЧТВ – 33 с, МНО – 1,35, тромбиновое время – 20,9 с, антитромбин III – 176%.

С учётом угрозы прогрессирования печёночно-клеточной недостаточности для дальнейшего лечения больной переведён в ОРИТ с целью проведения экстракорпоральных методов детоксикации. Выполнены 3 сеанса фильтрационного плазмафереза. С 30.12.16 г. по 11.01.17 г. уровень билирубина сохранялся в пределах 600–770 мкмоль/л, уровень АЛТ в пределах 3–3,5 нормы, АСТ – 1,5–2,5 нормы. С 13.01.17 г. удалось достичь некоторой стабилизации состояния, холестаз уменьшился, кожный зуд беспокоит меньше, уровень билирубина (общий/прямой) снизился до 519/302 мкмоль/л. Больной переведён в профильное отделение для дальнейшего лечения и наблюдения. Однако с 21.01.17 г. состояние вновь стало тяжёлым, с тенденцией к ухудшению за счёт усиления интенсивности холестаза (концентрация билирубина (об-

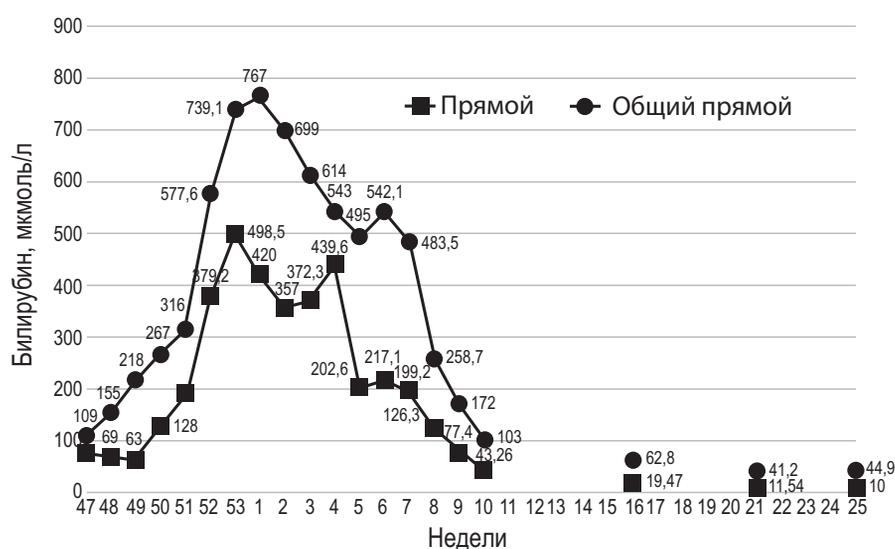


Рис. 1. Динамика уровня общего и прямого билирубина в период наблюдения 2016–2017 гг.

щий/прямой) 614/372 мкмоль/л), нарушения сна из-за выраженного кожного зуда. Отмечена обильная аллергическая сыпь по типу токсикодермии на коже предплечий, переднебоковой поверхности брюшной стенки, области паха и бёдер. Лабораторными методами отмечен умеренный подъём ГГТП – до 113 МЕ/л и ЩФ – до 452 МЕ/л, снижение ПТИ – 51,1%. Уровень вирусной нагрузки HCV 20.01.17 г. составил  $2,7 \times 10^3$  МЕ/мл.

В связи с отсутствием положительной динамики в течении заболевания 08.02.2017 г. прове-

дена консультация краевого гастроэнтеролога-трансплантолога для обсуждения вопроса о подготовке пациента к возможной трансплантации печени. Решением комиссии центра трансплантации ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» г. Краснодара больной З. поставлен в лист экстренного ожидания ортотопической трансплантации печени (ОТП) по витальным показаниям (острая печёночная недостаточность). Рассмотрена возможность проведения

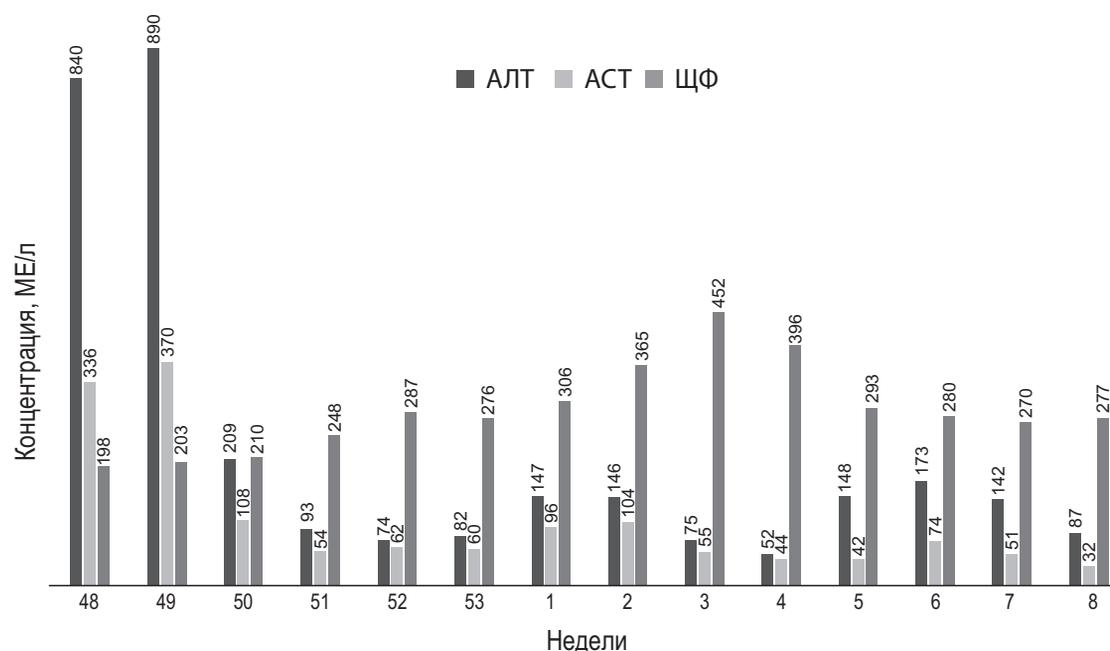


Рис.2. Динамика уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ) и щелочной фосфатазы сыворотки крови в период наблюдения в 2016–2017 гг.

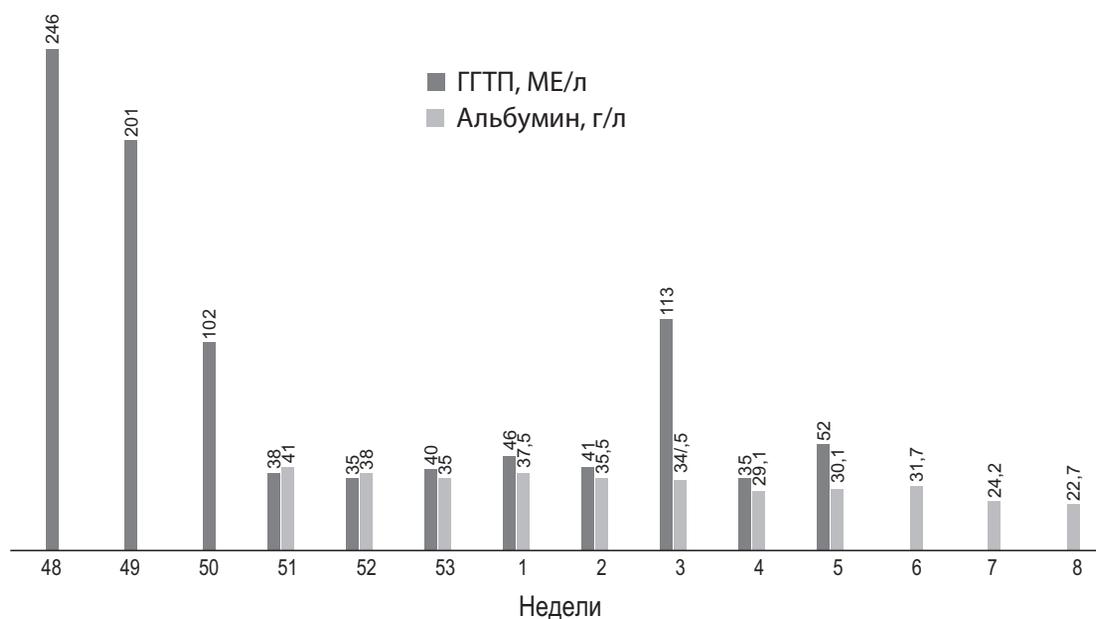


Рис. 3. Динамика уровня гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и альбумина сыворотки крови в период наблюдения в 2016–2017 гг.

родственной трансплантации, но у донора (сестры) выявлен стеатогепатоз. Пациенту разъяснено, что при отсутствии клинико-лабораторного эффекта от проводимой терапии в течение 2 нед показано проведение экстренной ортотопической трансплантации печени. При повторных беседах больной колебался, от проведения операции по трансплантации печени отказывался.

Диагностическая биопсия печени не проводилась с учётом риска осложнений из-за выраженности холестаза. В ходе повторных консультаций смежных специалистов – хирурга (30.12.2016), дерматолога (24.01.2017), онколога (30.01.2017), эндокринолога (30.01.2017), гастроэнтеролога (30.01.2017) и гематолога (03.02.2017) убедительных данных, свидетельствующих об онкологическом характере процесса, не получено.

Больному продолжено интенсивное консервативное лечение:

- инфузионная терапия, включающая глюकोзоинсулино-калиевую смесь, раствор Хартмана, сульфат магния 25%, эуфиллин 2,4%, пентоксифиллин 2%, цитофлавин, реамберин, адеметионин, орнитина аспарат, свежемороженную плазму (СЗП), альбумин, гепасол Нео, омепразол 80 мг;

- метилпреднизолон 500 мг по убывающей схеме, преднизолон 180 мг – 90 мг в день по убывающей схеме с переводом на пероральную форму глюкокортикостероидов;

- внутримышечно: ампициллин 4 г в день (7 дней), дротаверин 2%, хлоропирамин 2%, феназепам 1%;

- перорально: рифаксимин 600 мг в день, норфлоксацин 800 мг в день, активированный уголь,

лактофильтрум, урсодезоксихолевая кислота (УДХК), адеметионин, орнитина аспарат, панкреатин, омепразол, лактулоза.

На фоне проводимого лечения состояние больного имело медленную положительную динамику, купировались симптомы интоксикации, диспепсии, токсикодермии, кожный зуд, уменьшилась желтуха, наблюдалась положительная лабораторная динамика (рис. 2, 3). Однако холестаз сохранялся, к 19.02.2017 г. достигнуто снижение уровня билирубина (общий/прямой) до 258/126 мкмоль/л (см. рис. 1). Продолжительность пребывания в краевом стационаре составила 67 сут. Для продолжения лечения больной переведён в терапевтическое отделение круглосуточного стационара по месту жительства, где он находился ещё в течение 2 недель. Выписан на амбулаторное лечение 06.03.17 с уровнем общего билирубина 103 мкмоль/л.

После выписки из стационара продолжено диспансерное наблюдение. Амбулаторно больной соблюдал щадящую диету, охранительный режим, продолжил приём гепатопротекторов (препараты УДХК, адеметионин). Уровень билирубина снизился к маю 2017 г. до 40–45 мкмоль/л, показатели АЛТ оставались в 3 раза выше нормы, АСТ – в 2 раза выше нормы.

В октябре 2017 г. уровень вирусной нагрузки HCV составил  $2,4 \times 10^6$  МЕ/мл, что в два раза превышало предыдущие значения, общий билирубин – 38 мкмоль/л, АЛТ – 29 МЕ/л, АСТ – 30 МЕ/л. С ноября 2017 г. по январь 2018 г. больной прошёл курс противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия (софосбувир 400 мг в день плюс ледипасвир 90 мг в день) в течение

12 нед. Переносимость противовирусной терапии была удовлетворительной. После лечения РНК HCV в крови не обнаруживалась.

### Заключение

Описанный клинический случай острого токсического гепатита на фоне хронической HCV-инфекции имел тяжёлое, волнообразное течение. Тяжесть патологического процесса, несомненно, усугубило употребление алкогольных напитков, длительный приём анаболических стероидов и препарата андрогенного типа, в сочетании с интенсивными физическими нагрузками, продолжающимися на фоне манифестации заболевания.

Среди особенностей клинической картины обращает на себя внимание дебют заболевания с умеренного холестаза и кратковременного выраженного повышения уровня трансаминаз (концентрация АЛТ до 22 раз превышала норму, АСТ – до 9 раз), повышения ГГТП, что в целом характерно для токсического гепатита. Однако в последующем, несмотря на проводимую дезинтоксикационную и гепатопротективную терапию, наблюдалось неуклонное нарастание холестатического синдрома, торпидного к лечению. Выраженный холестаз сохранялся на протяжении 9 нед, сопровождался явлениями печёночно-клеточной недостаточности, снижением белково-синтетической функции печени, повышением активности щелочной фосфатазы при незначительном цитолизе (АЛТ – 3–3,5 нормы, АСТ – 1,5–2,5 нормы) и нормализации показателей ГГТП. Отмечено присоединение токсикодермии. Очевидно, что на тяжёлый и длительный характер течения патологического процесса в печени повлияло наличие инфекционного агента – вируса гепатита С, который, как известно, может провоцировать и усугублять различные иммуноопосредованные реакции.

Проведённое лечение, включавшее 3 сеанса фильтрационного плазмафереза и длительную консервативную терапию, позволило избежать трансплантации печени. Через 6 мес после выписки из стационара функция печени восстановилась, что позволило провести курс этиотропной терапии гепатита С препаратами прямого противовирусного действия в течение 12 нед с удовлетворительной переносимостью и достижением вирусологического ответа.

Таким образом, несмотря на неоспоримые успехи в лечении и диагностике острых токсических гепатитов, их сочетанное с хроническим вирусным гепатитом течение может представлять определённые трудности для клиницистов. Это обуславливает необходимость дальнейшего изучения этих болезней с целью оптимизации лечебной тактики.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Королева М.В. Экзогенно-токсический гепатит. Современный взгляд на этиологию, патогенез, клиническое течение. *Лекарственный вестник*. 2015; 9 № 2 (58): 18-22.
2. *Алкогольная болезнь. Поражение внутренних органов* / Под ред. В.С. Моисеева. 2-е изд., перераб. и доп. М.; ГЭОТАР-Медиа, 2014.
3. Белоусов Ю.Б. Лекарственные поражения печени, ассоциируемые с макролидами. очевидна ли связь? *Русский медицинский журнал*. 2011; 18: 1118–21.
4. Буторова Л.И., Калинин А.В., Логинов А.Ф. *Лекарственные поражения печени. Учебно-методическое пособие для врачей / Институт усовершенствования врачей ФГУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»*. 2010; 3-4.
5. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (Часть 2-я). *Гепатология*. 2014; 1: 21-2.
6. Лопаткина Т.Н. *Алкогольная болезнь печени: пособие для врачей*. М.; Форте принт; 2013.
7. Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Дичева Д.Т. Алкогольная болезнь печени. *Клиническая гепатология*, 2012; 2: 33.
8. Маевская М.В. Алкоголь, алкоголизм и связанные с ними последствия. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013, 23(6): 43–8.
9. Шиллов В.В., Шикалова И.А., Васильев С.А. и др. Коррекция метаболических расстройств в лечении алкогольных поражений печени у больных с острыми отравлениями алкоголем. *Клиническая медицина*. 2013; 91(2): 45–8.
10. Barraco A., Rossi A., Nicolo G. Description of study population and analysis of factors influencing adherence in the observational Italian study “Evaluation of Pharmacotherapy. Adherence in Bipolar Disorder” (EPHAR). *CNS. Neurosci. Ther.* 2012; 18: 110–8.
11. Bataller L. *Alcoholic Liver Diseases* / L. Bataller, A. Hadengue, F. Zoulim. *EASL Postgraduate Course. Barcelona. Spain*. 18–19 April 2012.
12. Авдеева М.Г., Городин В.Н., Кончакова А.А., Дубинина В.А., Котова Н.В., Стриханов К.С. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика и геновариантная структура HCV-инфекции на территории Краснодарского края. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2013; 6: 8-16.
13. Авдеева М.Г., Городин В.Н., Кулбужева М.И., Блажняя Л.П., Хаснудинова С.Р., Колодько Е.И. Хронический вирусный микст-гепатит: современные клинико-эпидемиологические аспекты. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015; 20(6): 19-25.

### REFERENCES

1. Koroleva M.V. Exogenous-toxic hepatitis. Modern view on the etiology, pathogenesis, clinical course. *Lekarstvennyy vestnik*. 2015; 9 №2 (58): 18-22. (in Russian)
2. *Alcoholic illness. The defeat of internal organs [Alkogolnaya bolezni. Porazhenie vnutrennikh organov]*. Ed. V.S. Moiseyeva, 2 ed., additional. Moscow; GEOTAR-Media; 2014. (in Russian)
3. Belousov YU.B. Medicinal liver damage associated with macrolides. Is the connection obvious? *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; 18: 1118–21. (in Russian)
4. Butorova L.I., Kalinin A.V., Loginov A.F. Medicinal lesions of the liver. Teaching-methodical manual for doctors / Institute for Advanced Training of Physicians of the FGU «NMKHTS im. N.I. Pirogova». 2010; 3-4. (in Russian)

5. Galimova S.F. Medicinal liver damage (Part 2). *Gepatologiya*, 2014; 1: 21-2.
6. Lopatkina T.N. *Alcoholic liver disease: a manual for doctors. [Alkogolnaya bolezнь pecheni posobie dlya vrachey]*. Moscow; Forte print; 2013. (in Russian)
7. Mayev I.V., Abdurakhmanov D.T., Dicheva D.T. Alcoholic liver disease. *Klinicheskaya gepatologiya*. 2012; 2: 33. (in Russian)
8. Mayevskaya M.V. Alcohol, alcoholism and related consequences. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2013; 23(6): 43–8. (in Russian)
9. Shilov V.V., Shikalova I.A., Vasil'yev S.A. et al. Correction of metabolic disorders in the treatment of alcoholic liver damage in patients with acute alcohol poisoning. *Klinicheskaya meditsina*. 2013; 91(2): 45–8. (in Russian)
10. Barraco A., Rossi A., Nicolo G. Description of study population and analysis of factors influencing adherence in the observational Italian study "Evaluation of Pharmacotherapy. Adherence in Bipolar Disorder" (EPHAR). *CNS. Neurosci. Ther.* 2012; 18: 110–8.
11. Bataller L. *Alcoholic Liver Diseases* / L. Bataller, A. Hadengue, F. Zoulim. EASL Postgraduate Course. Barcelona. Spain. 18–19 April 2012.
12. Avdeeva M.G., Gorodin V.N., Konchakova A.A., Dubinina V.A., Kotova N.V., Strikhanov K.S. et al. Clinico-epidemiological

- characteristics and the genovariant structure of HCV infection in the territory of the Krasnodar Territory. *Epidemiologiya i infektionnyye bolezni*. 2013; 6: 8-16. (in Russian)
13. Avdeeva M.G., Gorodin V.N., Kulbuzheva M.I., Blazhnyaya L.P., Khasnudinova S.R., Kolod'ko Ye.I. Chronic viral mixed-hepatitis: modern clinical and epidemiological aspects. *Epidemiologiya i infektionnyye bolezni*. 2015; 20(6): 19-25. (in Russian)

Поступила 10.02.2018

Принята в печать 10.04.2018

#### Сведения об авторах:

**Кулбужева Макка Ибрагимовна**, канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; **Колодько Елена Ивановна**, врач-инфекционист ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края; **Черникова Наталья Валерьевна**, зав. отд-нием ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края; **Запашняя Ольга Владимировна**, врач-инфекционист ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

## Уважаемые читатели!

На сайте Научной Электронной Библиотеки [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru) можно подписаться на электронную версию нашего журнала и других журналов издательства «Медицина» на 2018 год.

Архив журналов Издательства «Медицина» находится в открытом (бесплатном) доступе на сайтах Научной электронной библиотеки [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru) и Киберленинки [www.cyberleninka.ru](http://www.cyberleninka.ru)